

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

19.04.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 5月29日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-151876  
[ST. 10/C]: [JP2003-151876]

REC'D 24 JUN 2004	
WIPO	PCT

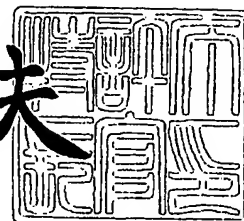
出 願 人  
Applicant(s): 参天製薬株式会社  
ナノキャリア株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P030261  
【提出日】 平成15年 5月29日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K  
【発明者】

【住所又は居所】 東京都中野区上鷺宮 5 - 1 7 - 2 2

【氏名】 片岡 一則

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区西ヶ原 3 - 2 - 1 - 3 0 3

【氏名】 玉置 泰裕

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市百舌鳥梅町 3 - 1 4 - 2 4 - 2 0 6

【氏名】 原田 敦史

【発明者】

【住所又は居所】 京都府相楽郡木津町兜台 5 - 1 - 1 1 - 2 1 1

【氏名】 田坂 文孝

【特許出願人】

【識別番号】 000177634

【氏名又は名称】 参天製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 597144679

【氏名又は名称】 ナノキャリア株式会社

【代理人】

【識別番号】 100083149

【弁理士】

【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100060874

【弁理士】

【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

【識別番号】 100079038

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

【識別番号】 100069338

【弁理士】

【氏名又は名称】 清末 康子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003- 89485

【出願日】 平成15年 3月28日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 189822

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9903688

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明 細 書

【発明の名称】

高分子ミセルを用いた眼科用ドラッグデリバリーシステム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、薬物を後眼部組織に効果的に送達させることを特徴とする眼科用ドラッグデリバリーシステム。

【請求項 2】 高分子ミセルが親水性高分子連鎖を外殻に疎水性高分子連鎖を内核とするブロック共重合体で形成されている請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 3】 親水性高分子連鎖がポリオキシエチレンまたはポリエチレングリコールである請求項 2 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 4】 疎水性高分子連鎖がポリラクトンである請求項 2 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 5】 高分子ミセルが親水性高分子連鎖を外殻に荷電性高分子連鎖を内核とするブロック共重合体で形成されている請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 6】 荷電性高分子連鎖がポリアミン、ポリカルボン酸またはポリペプチドである請求項 5 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 7】 高分子ミセルが親水性高分子連鎖を外殻に荷電性高分子連鎖と高分子電解質とを内核とするコア-シェル型ポリイオンコンプレックスである請求項 1 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 8】 荷電性高分子連鎖がアニオン性高分子連鎖である請求項 7 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 9】 アニオン性高分子連鎖がポリアスパラギン酸である請求項 8 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 10】 荷電性高分子連鎖がポリアミンまたはポリカルボン酸である請求項 7 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 11】 高分子電解質がポリペプチドである請求項 7 記載のドラッグ

デリバリーシステム。

【請求項 12】 高分子電解質がポリリジンである請求項 11 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 13】 高分子ミセルの粒子径が 10 nm 以上、100 nm 以下である請求項 1～12 のいずれかに記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 14】 投与方法が静脈注射である請求項 1～12 のいずれかに記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 15】 後眼部組織が脈絡膜または網膜である請求項 1～14 のいずれかに記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 16】 後眼部組織が新生血管を発生したものである請求項 15 記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 17】 薬物が光感受性物質である請求項 1～16 のいずれかに記載のドラッグデリバリーシステム。

【請求項 18】 光感受性物質が光力学療法に用いられるものである請求項 17 記載のドラッグデリバリーシステム。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、眼疾患の治療薬として有用な薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達させることを特徴とする眼科用ドラッグデリバリーシステムに関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

高分子ミセルは、基本的に親水性高分子連鎖を外殻（シェル）、疎水性高分子連鎖を内核（コア）として形成されるナノ粒子であり、薬物の可溶化や送達用担体として種々研究されている。例えば、親水性高分子連鎖としてポリアルキレンオキシド、ポリリンゴ酸、ポリアスパラギン酸等を用い、疎水性高分子連鎖とし

て疎水性ポリアミノ酸、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル等を用いたブロック共重合体の薬物担持用担体に関する報告（特許文献1）、薬物としてアムホテリンB等のポリエーテル系抗生物質を前記のようなブロック共重合体に閉じ込めたミセルに関する報告（特許文献2）、水難溶性薬物を含有する高分子ミセルの調製方法に関する報告（特許文献3、特許文献4、特許文献5）、ポリエチレングリコール等の親水性高分子連鎖およびポリアミンやポリカルボン酸等の荷電性高分子連鎖を含むブロック共重合体とポリペプチドやポリプソイドペプチド等の高分子電解質とから形成されるコア-シェル構造のポリイオンコンプレックスミセルの安定化方法に関する報告（特許文献6）がある。

#### 【0003】

また、高分子ミセルに薬物を内包させた溶液を調製し、それを点眼投与することにより薬物の角膜透過性を向上させた報告（特許文献7）や、前房へのドラッグデリバリーシステムを図った報告（特許文献8）がある。

#### 【0004】

しかし、これらの報告には薬物の脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織への送達可能性については記載されていない。

#### 【0005】

また、光感受性物質にレーザー光を当て、発生するラジカルにより脈絡膜新生血管を閉塞させ、滲出性加齢黄斑変性を治療する方法、すなわち光力学療法が滲出性加齢黄斑変性の治療に有用であることも報告されている（非特許文献1）。

#### 【0006】

##### 【特許文献1】

日本特許 第2777530号公報

#### 【0007】

##### 【特許文献2】

日本特許 第3220069号公報

#### 【0008】

##### 【特許文献3】

日本特許公開 平11-335367号公報

【0009】

【特許文献4】

日本特許公開 2001-226294号公報

【0010】

【特許文献5】

日本特許公開 2003-26812号公報

【0011】

【特許文献6】

日本特許公開 2001-146556号公報

【0012】

【特許文献7】

アメリカ特許公開 2002/0064513号公報

【0013】

【特許文献8】

日本特許公開 平10-510293号公報

【0014】

【非特許文献1】

VISION TIMES 8巻、第2号、7-9頁(2001)。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】

眼疾患の治療には薬物を点眼投与するのが一般的であるが、点眼投与では脈絡膜や網膜等の後眼部組織に薬物が殆ど到達せず、それらの部位における疾患の治療は困難なのが現状であり、いかにして薬物を後眼部組織に効果的に送達するかが課題となっている。

【0016】

【課題を解決するための手段】

そこで、薬物の送達担体として研究されている高分子ミセルに着目し、鋭意研究を行った結果、薬物を内包した高分子ミセルを静脈投与することにより、薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に

効果的に送達できることを見出した。

#### 【0017】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、薬物を内包した高分子ミセルを投与することにより、薬物を後眼部組織に効果的に送達させることを特徴とする眼科用ドラッグデリバリーシステムに関する。

#### 【0018】

本発明で用いる高分子ミセルは、基本的に親水性高分子連鎖を外殻（シェル）、疎水性高分子連鎖を内核（コア）として形成されるナノ粒子であり、その粒子径は10 nm以上、100 nm以下で、数十 nm程度が好ましい。高分子ミセルとしては、公知のミセル、例えば、前述の特許文献1～6に記載されているようなミセルを用いることができる。

#### 【0019】

親水性高分子連鎖としては、ポリオキシエチレン等のポリアルキレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリリンゴ酸、ポリアスパラギン酸等が用いられる。疎水性高分子連鎖としては、ポリラクトン、疎水性ポリアミノ酸、ポリスチレン、ポリメタクリル酸エステル等が用いられ、親水性高分子連鎖と疎水性高分子連鎖がブロック共重合体を形成している。内核（コア）としてポリアスパラギン酸等のポリペプチド、ポリアミン、ポリカルボン酸等のアニオン性またはカチオン性の荷電性高分子連鎖を用いることもできる。また、それらの荷電性高分子連鎖とポリリジン等のポリペプチドやポリプソイドペプチド等の高分子電解質とを内核とするコア-シェル型ポリイオンコンプレックスも好適に用いることができる。

#### 【0020】

薬物を内包させる方法も公知の方法に準じて行えばよく、薬物を物理的にミセル内に閉じ込める方法、ミセルを形成する高分子と薬物を共有結合させる方法や、薬物がイオン性の場合、荷電性高分子連鎖を用いてそれと薬物をイオン結合させる方法が用いられる。

#### 【0021】



本発明は薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達させることに特徴があつて、薬物の種類には何ら制約はなく、脈絡膜、網膜等の後眼部組織疾患の治療に用いられるものであればよい。

#### 【0022】

薬物を内包させた高分子ミセルの投与方法としては、特に制約はないが、静脈注射が好ましい。

#### 【0023】

本発明の効果は、実施例の項で詳しく述べるが、蛍光標識した高分子ミセルをラット脈絡膜新生血管 (CNV) モデルに全身投与 (静脈注射) した際の高分子ミセルの眼内移行について検討した。その結果、投与 1 時間後では脈絡膜毛細血管板および CNV に一致した強い蛍光の集積を認めた。投与 24 時間後では正常脈絡膜毛細血管板の蛍光は減弱したが、CNV に一致した強い蛍光の集積が残存していた。即ち、高分子ミセルは CNV に対して高い集積性があり、CNV に対するドラッグデリバリーシステムとして有効であることが分かった。

#### 【0024】

また、従来の技術の項で示したように、光感受性物質にレーザー光を当て、発生するラジカルにより脈絡膜新生血管を閉塞させ、滲出性加齢黄斑変性を治療する方法、すなわち光力学療法が滲出性加齢黄斑変性の治療に有用であることが報告されている。本発明のドラッグデリバリーシステムでは、薬物を CNV に効果的に送達することができるので、薬物として光感受性物質を用いると、光力学療法にも有用である。

#### 【0025】

##### 【実施例 1】

(蛍光標識した高分子ミセルの調製)

親水性高分子連鎖としてポリエチレングリコール (PEG)、アニオン性高分子連鎖としてポリアスパラギン酸 (P(Asp)) を一分子内に有するジブロック共重合体を水に分散させ、FITC 標識したポリリジン (FITC-P(Lys)) と混合することにより、P(Asp) と FITC-P(Lys) からなるポリイオンコンプレックス (PIC) を

内核、PEGを外殻に配したコア-シェル型PICミセル溶液 (5 mg/mL) を調製した。

#### 【0026】

(脈絡膜新生血管 (CNV) モデルの作製)

BNラットに5%塩酸ケタミン注射液および2%塩酸キシラジン注射液の混合液 (7:1) 1 mL / kg を筋肉内投与することによりラットを全身麻酔し、0.5%トロピカミド-0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた後、半導体レーザー光凝固装置により光凝固を行った。光凝固は、眼底後局部において、太い網膜血管を避け、焦点を網膜深層に合わせて1眼につき6ヶ所散在状に実施した (凝固条件: スポットサイズ 75  $\mu$ m、出力 200 mW、凝固時間 0.05 秒)。光凝固後、眼底撮影を行い、レーザー照射部位を確認した。

#### 【0027】

(高分子ミセルの投与方法)

PICミセル溶液を、レーザー照射7日後に静脈内へ400  $\mu$ L投与した。比較群としてFITC、およびFITC-P(Lys)を5 mg/mLになるよう生理食塩水に溶解し、同様に投与した。

#### 【0028】

(評価方法)

投与後、所定時間に眼球を摘出し、凍結組織切片を作製した後に蛍光顕微鏡により脈絡膜新生血管部位への蛍光の漏出を定性的に観察した。

#### 【0029】

(結果)

PICミセル投与群では、投与1時間後には脈絡膜毛細血管板および脈絡膜新生血管に一致した強い蛍光の集積を認めた。投与24時間後では脈絡膜血管板の蛍光は減弱したが、脈絡膜新生血管に一致した強い蛍光の集積が残存しており、蛍光は、168時間後においても認めた。

#### 【0030】

FITC投与群では、投与1時間後には脈絡膜毛細血管板および脈絡膜新生血管に一致した強い蛍光の集積が認められたが、24時間後以降では蛍光は認められな

った。

【0031】

FITC-P(Lys)投与群では、投与1時間後にはその毒性のために死亡した。

【0032】

【実施例2】

薬物として光感受性物質である dendrimer 型ポルフィリン (DP) を用い、CNV への DP の集積を調べた。

【0033】

(DP を内包する高分子ミセルの調製)

実施例1に準じて、DP を内包するコア-シェル型PICミセル溶液を調製した。

【0034】

(投与方法)

実施例1に準じてCNVを発症させたラットにDP内包PICミセルを静脈投与した。

【0035】

(評価方法および結果)

投与後、所定時間に眼球を摘出し、凍結組織切片を作製した後に蛍光顕微鏡によりCNVへの集積を定性的に観察したところ、24時間後でも高い集積性が認められた。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脈絡膜や網膜等の後眼部組織には薬物が到達しにくく、それらの部位における疾患の治療は困難なのが現状であり、いかにして薬物を効果的に送達するかが課題である。

【解決手段】 薬物を内包した高分子ミセルを全身投与、特に静脈投与することにより、薬物を脈絡膜、網膜等の後眼部組織、特に血管新生を発生したそれらの後眼部組織に効果的に送達できることを見出した。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 5 1 8 7 6

ページ： 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 7 7 6 3 4 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 6 日

新規登録

住 所  
氏 名

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号  
参天製薬株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[597144679]

1. 変更年月日

2000年 2月18日

[変更理由]

住所変更

住 所

千葉県柏市柏の葉5丁目4番地6

氏 名

ナノキャリア株式会社

2. 変更年月日

2004年 3月17日

[変更理由]

住所変更

住 所

千葉県柏市柏の葉5丁目4番6号

氏 名

ナノキャリア株式会社